

PCT
WELTORGANISATION FÜR GEIST
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLIC
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM



WO 9608243A1

<p>(51) Internationale Patentklassifikation 6 : A61K 31/155, 9/20</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/08243</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 21. März 1996 (21.03.96)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/03610</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 14. September 1995 (14.09.95)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: P 44 32 757.9 14. September 1994 (14.09.94) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE/DE]; D-68298 Mannheim (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MOECKEL, Jörn [DE/DE]; Am Baechenbuckel 24/1, D-69118 Heidelberg (DE). GABEL, Rolf-Dieter [DE/DE]; Kurpfalzring 96, D-68723 Schwetzingen (DE). WOOG, Heinrich [DE/DE]; Linden- strasse 6, D-69514 Laudendach (DE).</p> <p>(74) Anwälte: MINK, Reinhold usw.; Boehringer Mannheim GmbH, Patentabteilung, D-68298 Mannheim (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, JP, KR, KZ, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SI, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>	
<p>(54) Title: PHARMACEUTICAL PREPARATION CONTAINING METFORMIN AND A PROCESS FOR PRODUCING IT</p> <p>(54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNG ENTHALTEND METFORMIN UND VERFAHREN ZU DEREN HER- STELLUNG</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The present invention concerns pharmaceutical compounds containing metformin as an active substance and a hydrocolloid-forming agent as a retardant, and (optionally) standard pharmaceutical auxiliary substances, the residual moisture content in the proposed pharmaceutical compound being 0.5-3 % by weight. The invention also concerns a process for producing pharmaceutical compounds containing metformin as an active substance and a hydrocolloid-forming agent as a retardant, and (optionally) standard pharmaceutical auxiliary substances. The proposed process is characterized by the fact that the active substance and retarding agent, or a portion thereof, are granulated with an aqueous solvent which can optionally contain a binder, and where appropriate the other portion of the retardant or other standard pharmaceutical auxiliaries are mixed with the granulate which is then dried until the residual moisture content is reduced to 0.5-3 % by weight.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind pharmazeutische Zusammensetzungen enthaltend Metformin als Wirkstoff und einen Hydrokolloidbildner als Retardierungsmittel sowie gegebenenfalls pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe, wobei die Restfeuchte in der pharmazeutischen Zusammensetzung 0,5-3 Gew.-% beträgt. Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen enthaltend Metformin als Wirkstoff und einen Hydrokolloidbildner als Retardierungsmittel sowie gegebenenfalls weitere pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe, dadurch gekennzeichnet, daß man den Wirkstoff und das Retardierungsmittel oder ein Teil davon mit einem wäßrigen, gegebenenfalls bindemittelhaltigen Lösungsmittel granuliert, gegebenenfalls den anderen Teil des Retardierungsmittels oder andere pharmazeutisch übliche Hilfsmittel dem Granulat zumischt, und anschließend das Granulat bis zu einer Restfeuchte von 0,5-3 Gew.-% trocknet.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

5 Pharmazeutische Zubereitung enthaltend Metformin und Verfahren zu deren Herstellung

- 10 Die Erfindung betrifft pharmazeutische Zubereitungen enthaltend Metformin-Hydrochlorid (im folgenden auch Metformin genannt) als Wirkstoff und einen Hydrokolloidbildner als Retardierungsmittel und ein Verfahren zu deren Herstellung.

- Es ist bekannt, daß Metformin-Hydrochlorid ein Biguanidderivat ist (1,1-Dimethylbiguanid-Monohydrochlorid), das oral antidiabetisch wirkt. Metformin-Retardtabletten sind mit 850 mg Metformin-Hydrochlorid pro Filmtablette (Glucophage® retard) auf dem Markt. Da sich Metformin im Gegensatz zu anderen Wirkstoffen als Reinsubstanz nicht verpressen läßt (die Masse zerfällt nach dem Komprimieren unverändert), wurde bei diesen hochdosierten Retardtabletten auf gerüstbildende Hilfsstoffe wie Polyvinylacetat als Retardierungsmittel zurückgegriffen (Lipha, Fachinformation Glucophage®.
- 15 August 1991; Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V., Hrsg., Rote Liste 1993, Edition Cantor, Aulendorf 1993). Die Wirkungsweise solcher Gerüsttabletten beruht darauf, daß das gut wasserlösliche Metformin im Magen-Darm-Trakt pH-unabhängig aus der Tablette herausdiffundiert, während das Tablettengerüst mit Überzug weitgehend unverändert wieder ausgeschieden wird.
- 20 Der Nachteil der Verwendung solcher gerüstbildenden Hilfsstoffe wie Polyvinylacetat beruht jedoch darauf, daß sie insbesondere beim Granulationsvorgang mit organischen Lösungsmitteln verarbeitet werden müssen, wobei das organische Lösungsmittel möglichst wieder vollständig entfernt werden muß, bevor das Granulat zu komprimierten pharmazeutischen Darreichungsformen weiterverarbeitet und beispielsweise zu Tabletten
- 25 verpreßt wird.
- 30

Aufgabe der Erfindung war es, eine verbesserte pharmazeutische Zusammensetzung für den Wirkstoff Metformin zur Verfügung zu stellen. Insbesondere sollte die Darreichungsform den Wirkstoff Metformin mit einem möglichst hohen Wirkstoffanteil und einem Retardierungsmittel enthalten, wobei das Retardierungsmittel eine kontrollierte

Freisetzung des Wirkstoffes bewirkt. Insbesondere sollte die neue pharmazeutische Zusammensetzung keine mit organischen Lösungsmittel zu verarbeitende Gerüstbildner enthalten, sondern auf Basis von wäßrig verarbeitbaren Substanzen aufgebaut sein. Diese pharmazeutischen Zusammensetzungen sollten gut bzw. leicht komprimierbar sein, so daß sie sich zur Herstellung von festen pharmazeutischen Darreichungsformen, wie z.B. Tabletten, Dragees oder Komprimaten zur Abfüllung in Kapseln eignen. Bei der Herstellung von Tabletten oder anderen Komprimaten sollte das Gesamtgewicht maximal etwa 1200 - 1300 mg betragen, um die Therapiesicherheit (Patienten-Compliance) nicht zu gefährden, da größere orale Darreichungsformen vom Patienten häufig nicht in der vorgeschriebenen Regelmäßigkeit eingenommen werden.

Außerdem stellte sich die Aufgabe, bei der Verarbeitung des Granulats für diese hochdosierten Darreichungsformen, insbesondere bei der Herstellung von Tabletten, das im Fall von Metformin besonders ausgeprägte wirkstoffbedingte Problem des Deckelns zu lösen, um Ausbeuteverluste während der Produktion und Beeinträchtigungen der pharmazeutischen Qualität zu vermeiden. Als Deckeln wird das Ablösen von verpreßter Masse in Schichten vom hergestellten Preßling während des Verpressens oder kurz danach bezeichnet (Schepky G. in: Bruchhausen F. von et al.; Hrsg.; Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, Band 2, Methoden, 5. Aufl., Springer Verlag, Berlin 1991). Im Fall von Metformin, insbesondere bei hochdosierten Wirkstoffgehalten im Granulat hat sich gezeigt, daß die Tendenz des Deckelns bei der Herstellung der Tabletten besonders hoch ist.

Die Ursachen für diese Tablettierprobleme können vielfältig und komplex sein. Deckeln kann ausgelöst werden durch ungenügende Bindemittelwirkung, zu geringe oder zu hohe Granulatfeuchtigkeit, ungeeignete Kristallformen, stark aerophile Stoffe, zu hohe Porosität, zu hohen Pulveranteil, zu starke interpartikuläre Bindung zwischen den Granulatkörnern sowie durch ungeeignete Granulatformen. Als maschinenbedingte Faktoren können zu hohe Preßkraft, schlecht eingesetzte oder auch abgenutzte Werkzeuge, zu hohe Preßgeschwindigkeit und schlechte Entlüftung der Matrize (starrer Druck) zum Deckeln führen. Im Falle des Wirkstoffes Metformin hat sich jedoch gezeigt, daß die üblichen Möglichkeiten nicht ausreichen, um das Deckeln der Tablettiermasse befriedigend zu beherrschen. Bei der Herstellung der Tabletten konnte regelmäßig ein relativ hoher Anteil an fehlerhaften Tabletten festgestellt werden und die Tablettierung mußte aufgrund der hohen Ausschußraten abgebrochen werden.

Im vorliegenden Fall wird die Aufgabe der Erfindung gelöst, indem hochdosierte Metformin-haltige pharmazeutische Zusammensetzungen zur Verfügung gestellt werden, die als Retardierungsmittel einen Hydrokolloidbildner enthalten und die eine Restfeuchte in der pharmazeutischen Zusammensetzung von 0,5 - 3 Gew.-% aufweisen. Diese pharmazeutischen Zusammensetzungen können vorteilhaft unter Verwendung von wäßrigen Lösungsmitteln hergestellt werden, so daß organische Lösungsmittel nicht mehr benötigt werden. Außerdem sind diese Zusammensetzungen überraschenderweise gut komprimierbar. Sie eignen sich dadurch insbesondere zur Herstellung von festen pharmazeutischen Darreichungsformen, wie z.B. Tabletten, Dragees oder Kapseln, wobei diese mit Hilfe der üblichen Verarbeitungsmaschinen in technischem Maßstab und in guter Qualität sowie in hoher Ausbeute ohne größere Verluste infolge des unerwünschten Deckelns hergestellt werden können. Gegenstand der Erfindung ist demnach auch ein entsprechendes Verfahren zur Herstellung dieser festen Darreichungsformen, indem man die entsprechenden erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen in Form von Granulaten mit einer Restfeuchte von 0,5 - 3 Gew.-% einsetzt. Vorzugsweise beträgt die Restfeuchte 1 - 2,5 Gew.-%, insbesondere 1,5 - 2 Gew.-%.

Überraschenderweise wurde ferner gefunden, daß im Falle des erfindungsgemäßen Granulats auf den sonst oft erforderlichen Zusatz von Feuchthaltemittel zur Einstellung einer konstanten Restfeuchte bis zum Komprimieren des Granulates verzichtet werden kann. Dies ist insbesondere deshalb vorteilhaft, da sich der Zusatz von Hilfsstoffen somit minimieren läßt und pharmazeutische Zusammensetzungen mit einem relativ hohen Wirkstoffgehalt erhalten werden. Außerdem haben diese Zusammensetzungen den Vorteil, daß sie für einen Zeitraum von zwei Tagen oder mehr (gerechnet von der Herstellung bis zur Verwendung des Granulates zur Tablettierung) bezüglich des Feuchtegehaltes lagerstabil sind, bevor sie komprimiert werden, ohne daß eine nachteilige Veränderung der Zusammensetzung feststellbar ist. Dies ist deshalb von Vorteil, da somit mehrere Teilansätze von Produktionschargen der pharmazeutischen Zusammensetzung hergestellt werden können, und diese dann zu einem späteren Zeitpunkt in einem gemeinsamen letzten Verfahrensschritt als preßfertige Masse abgemischt und zu festen pharmazeutischen Darreichungsformen verarbeitet werden können.

Weiterhin zeigte sich überraschenderweise, daß durch die Verwendung eines Hydrokolloidbildners insbesondere die für Metformin bekannte schlechte Komprimierbarkeit erstmals technisch in zufriedenstellender Weise beherrschbar war. Die erfindungsgemäße Lösung ermöglicht zudem, daß durch die Wahl des Hydrokolloidbildners als

Retardierungsmittel und bei geeigneter Führung des Herstellprozesses (Einhalten der kritischen Restfeuchte von 0,5 - 3 % Gew.-%, insbesondere von 1 - 2,5 Gew.-% bzw. 1,5 - 2 Gew.-%) die gewünschte Retardierung und Komprimierbarkeit gewährleistet sind, obwohl der Anteil des Hydrokolloidbildners an der Rezepturzusammensetzung

5 außergewöhnlich niedrig ist. Dies ist um so überraschender, als der überwiegende Anteil der Rezeptur (etwa 70 - 95 Gew.-%) durch den Wirkstoff gebildet wird, dessen Wasser-sorptionsvermögen sehr gering ist (bei einer relativen Feuchte von 90 % bindet der reine Wirkstoff lediglich 0,04 Gew.-% Wasser).

Der Gewichtsanteil des Wirkstoffes in der hochdosierten pharmazeutischen Zusammen-

10 setzung liegt im Bereich von mindestens 70 Gew.-%, vorzugsweise 80 - 95 Gew.-%, bezogen auf die pharmazeutische Zusammensetzung. Der Wirkstoff kann in Form von Säureadditionssalzen von anorganischen oder organischen Säuren, wie z.B. Salzsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Äpfelsäure, Weinsäure oder Fumarsäure eingesetzt werden. Bevorzugt wird das Hydrochlorid-Salz eingesetzt.

15 Der Anteil der Hydrokolloidbildner an der pharmazeutischen Zusammensetzung beträgt bis zu 15 Gew.-%, vorzugsweise 4 - 10 Gew.-%, insbesondere etwa 6 - 8 Gew.-%.

Als Hydrokolloidbildner bzw. als hydrophile Quellstoffe im Sinne der Erfindung sind die üblichen hydrophilen Gelbildner geeignet, wie beispielsweise Cellulosederivate, Dextrine, Stärke, Polymere auf Kohlenhydratbasis, natürliche und hydrophile Gummen, Xanthane,

20 Alginate, Gelatine, Polyacrylsäure, Polyvinylalkohol oder Polyvinylpyrrolidon. Im Falle der Cellulosederivate kommen bevorzugt die Alkyl- oder Hydroxyalkylcellulose-Derivate in Frage, wie z.B. Methylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Methylhydroxyethylcellulose, Methylhydroxypropylcellulose oder Natriumcarboxymethylcellulose. In einer bevorzugten Ausführungsvariante der

25 Erfindung kommt Methylhydroxypropylcellulose (MHPC) zum Einsatz. Die Hydrokolloidbildner können sowohl einzeln als auch in Gemischen von zwei oder mehreren Kolloidbildnern verwendet werden. Als geeignete polymere Kolloidbildner auf Cellulosebasis können die üblichen für pharmazeutische Zwecke geeigneten Polymere mit unterschiedlichem Substitutionsgrad und/oder unterschiedlichem Molekulargewicht,

30 entsprechend einem unterschiedlichen Viskositätsgrad der wäßrigen Lösung, eingesetzt werden.

Die Verwendung von Hydrokolloidbildnern als Retardierungsmittel beruht auf der Eigenschaft der Hydrokolloidbildner, daß dieser bei Kontakt mit Freisetzungsmedium oder

Verdauungssäften unter Quellung eine Gelmatrix ausbildet, die unter Erosion den Wirkstoff freisetzt. Das Zusammenwirken von Hydrokolloidbildner-Menge und Viskositätsgrad bestimmt dabei den Freisetzungsverlauf. So kann beispielsweise mit einem hohen Anteil (70 - 95 %, bezogen auf das Kerngewicht einer Tablette) von Polyvinyl-
5 alkohol niedriger oder mittlerer Viskositätsstufe Riboflavin über mehrere Stunden retardiert werden (Möckel J E., Lippold B. C., Pharm. Research, 1993, 10, 1066 - 1070).

Die unter Verwendung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung hergestellten komprimierten Darreichungsformen, wie beispielsweise Metformin-Retard-
10 tablettenkerne können zusätzlich mit einer Filmhülle versehen werden. Die Filmhülle kann einerseits eine zusätzliche Retardierung bewirken, indem solche Filmmaterialien eingesetzt werden, die einen für diese Zwecke üblicherweise geeigneten Filmbildner darstellen. Andererseits kann die verwendete Filmhülle ein geschmacksneutralisierender Filmbildner sein, dem gegebenenfalls Farbstoffe zugesetzt werden können. Weiterhin ist
15 beispielsweise auch der Einsatz von magensaftresistenten Filmen möglich. Der Gewichtsanteil der Filmhülle bezogen auf die fertige Tablette liegt im üblichen Bereich von 0,3 - 3,0 Gew.-%, vorzugsweise von 0,8 - 1,2 Gew.%. Als Filmbildner kommen übliche Filmbildner, wie beispielsweise Ethylcellulose, Poly-(methylethacrylat)-Derivate (Eudragit®), aber auch lösliche Cellulosederivate wie Methylhydroxypropylcellulose
20 und Cellulosederivate zur Ausbildung magensaftresistenter Filme, wie Celluloseacetatphthalat oder Methylhydroxypropylcellulosephthalat in Frage. Bevorzugt wird Ethylcellulose verwendet. Durch den gebildeten Film kann die Auflösung des Wirkstoffs verzögert werden. Als übliche Hilfsstoffe können in der Filmhülle Weichmacher, Porenbildner und Pigment enthalten sein.

25 Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann auch zur Herstellung von komprimierten Kapselfüllmassen verwendet werden. Diese Komprimat bzw. kompaktierten Granulate können dann in handelsübliche Kapseln mittels geeigneter Vorrichtungen gefüllt werden. Im Vergleich zu den sonst üblichen Metformin-haltigen Kapselfüllmassen haben diese kompaktierten Granulate bei gleichem Wirkstoffgehalt
30 bzw. gleicher Dosierung den Vorteil, daß aufgrund ihres geringeren Volumens kleinere Kapseln verwendet werden können, die leichter von dem Patienten geschluckt werden können.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Darreichungsformen, wie z.B. Tabletten, enthalten - neben dem Wirkstoff, dessen Anteil an der Darreichungsform im Bereich

- von 70 - 95 Gew.-% liegen kann, (beispielsweise werden 850 mg der Wirkstoffes im Fall von Retardtabletten bevorzugt eingesetzt) und dem Retardierungsmittel - vorzugsweise 2 - 10 Gew.-% Bindemittel, bis zu 2 Gew.-%, vorzugsweise 0,1 - 0,3 Gew.-% Fließregulierungsmittel und bis zu 2 Gew.-%, vorzugsweise 0,4 - 1,1 Gew.-% Schmiermittel, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der tablettierfertigen Masse bzw. des Tablettenkerns. Das Gewicht eines Tablettenkerns liegt in der Regel zwischen 200 und 1300 mg, vorzugsweise im Bereich von weniger als 1200 mg, insbesondere von etwa 500 - 1000 mg. Als Fließregulierungsmittel kommen für die erfindungsgemäße Tablette übliche Mittel wie zum Beispiel kolloidales Siliciumdioxid in Frage. Als Schmiermittel sind beispielsweise Talkum oder Stearinsäure bzw. deren Alkali- oder Erdalkalisalze, insbesondere Magnesiumstearat, geeignet. Als Bindemittel können beispielsweise Cellulosederivate, speziell Alkyl- und Hydroxyalkyl-Cellulosen, insbesondere Methylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Methylhydroxyethylcellulose, Methylhydroxypropylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose u.a., Dextrine, Stärken, speziell lösliche Stärken, andere Polymere auf Kohlenhydratbasis wie z.B. Galaktomannane, natürliche Gummen wie Gummi arabicum, Traganth, Sterculia, Acacia u.a., Xanthan, Alginate, Polyacrylsäure, Polyvinylalkohol und Polyvinylpyrrolidon eingesetzt werden. Bevorzugt wird Polyvinylpyrrolidon verwendet.
- Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Darreichungsformen, wie z.B. Tabletten, werden hergestellt, indem man den Wirkstoff, das Retardierungsmittel oder einen Teil des Retardierungsmittels und gegebenenfalls weitere Hilfsstoffe trocken miteinander vermischt, mit Wasser oder einer wäßrigen Lösung eines Bindemittels feucht granuliert, die tablettierfertige Masse bis zu einer gewünschten Restfeuchte trocknet und danach gegebenenfalls den anderen Teil des Retardierungsmittels oder andere pharmazeutische Hilfsstoffe dem Granulat zumischt, so daß in dem letzten Verfahrensschritt eine Restfeuchte in der pharmazeutischen Zusammensetzung von 0,5 - 3 Gew.-% erzielt wird. Die Bestimmung der Restfeuchte erfolgt nach bekannten analytischen Methoden der Aquametrie, beispielsweise durch die Bestimmung des Wassergehaltes mit Hilfe des Karl-Fischer-Reagenzes, oder anderen alternativen Bestimmungsverfahren. Bei der Feuchtgranulation kann auch ein Teil des Wirkstoffes, die verwendeten Hilfsstoffe sowie das Retardierungsmittel ganz oder teilweise in Wasser gelöst oder suspendiert vorliegen. Gegebenenfalls können auch mit Wasser mischbare organische Lösungsmittel, wie beispielsweise Aceton oder niedere Alkohole, wie Methanol oder Ethanol zugesetzt werden.

Die Einstellung der Restfeuchte erfolgt zweckmäßigerweise im Rahmen einer Trocknung im Wirbelschichtverfahren, wobei das feuchte Granulat so lange getrocknet wird, bis die gemessene Feuchtigkeit in der Abluft den zuvor im Rahmen einer Kalibrierung zur Restfeuchte im Trocknungsgut ermittelten Wert erreicht hat. Die so hergestellte Zusammensetzung wird anschließend in üblicher Weise zu pharmazeutischen Darreichungs-
5 formen verarbeitet und beispielsweise zu Tabletten verpreßt. Die Tabletten können mit üblichen Überzugsverfahren mit einem Film überzogen werden. Es wurde gefunden, daß die mit Hilfe des Hydrokolloidbildners eingestellte Restfeuchte von 0,5 - 3 Gew.-% gewährleistet, daß die tablettierfertige Masse über den gesamten, zur Herstellung großer
10 Tabletten notwendigen Preßkraftbereich ohne Deckeln komprimierbar ist.

Der Wirkstoff kann ganz oder teilweise mit dem zur Retardierung eingesetzten Hydrokolloidbildner zu einem Granulat verarbeitet werden oder der Hydrokolloidbildner wird vollständig einem Hydrokolloidbildner-freien Granulat nach dessen Herstellung zuge-
15 mischt. Eine zusätzlich bessere Tablettierbarkeit wird jedoch erreicht, wenn der Hydrokolloidbildner oder ein Teil davon mit dem Wirkstoff granuliert wird.

Das Überziehen der Tablette erfolgt nach üblichen Verfahren wie z. B. dem Dragierkessel- oder Wirbelbettverfahren.

Die erfindungsgemäßen retardierten Tabletten setzen Metformin über einen Zeitraum von 0,5 - 10 Stunden, vorzugsweise über 4 Stunden, kontrolliert frei (Abb. 1). Das Gewicht
20 der Tabletten liegt dadurch, daß durch die Verwendung des Hydrokolloidbildners keine großen Mengen zusätzlicher Hilfsstoffe, insbesondere keine Feuchthaltemittel, wie z.B. Glycerol oder Sorbitol, notwendig sind, bei maximal 1200 mg, vorzugsweise unter 1000 mg.

Nachfolgend soll die Erfindung durch Ausführungsbeispiele verdeutlicht werden, ohne
25 sie darauf einzuschränken.

Bei den folgenden Beispielen 1 - 6 wurde die Restfeuchte auf den erfindungsgemäßen Bereich eingestellt, bevor die pharmazeutische Zusammensetzung in Form einer preß-
fertigen Masse zu Tabletten verpreßt wurde. In den Beispielen 7 und 8 wurde die Rest-
feuchte auf einen Wert von weniger als 0,5 Gew.-% eingestellt. In diesen beiden Fällen
30 mußte die Tablettierung aufgrund der hohen Verluste durch Deckeln abgebrochen werden.

Beispiel 1:

Hydrokolloidbildner: Methylhydroxypropylcellulose(MHPC). Der MHPC-Anteil kann variiert werden, z.B. von 40 - 95 mg.

5 Restfeuchte: 2.1 %

<u>Bestandteile</u>	Tablette [mg]	preßfertige Masse [kg/1 Mio St.]
Kern:		
Metformin-Hydrochlorid	850,00	850,00
Methylhydroxypropylcellulose	60,00	60,00
Polyvidon	38,00	38,00
Magnesiumstearat	<u>5,00</u>	<u>5,00</u>
<u>Kern gesamt:</u>	953,00	953,00
Filmhülle:		
Methylhydroxypropylcellulose	20,00	20,00
Ethylcellulose	12,00	12,00
Macrogol	4,00	4,00
Titandioxid	<u>4,00</u>	<u>4,00</u>
<u>Hülle gesamt:</u>	40,00	40,00
<u>Filmtablette gesamt:</u>	993,00	993,00

Herstellung :

- 10 Die Herstellung des Granulats für eine Menge von etwa 1 Million Tabletten erfolgt in fünf Teilansätzen. Für jeden der fünf Teilansätze werden 170 kg Metformin-Hydrochlorid und 12 kg Methylhydroxypropylcellulose trocken miteinander gemischt und mit einer 10%igen wässrigen Bindemittellösung von Polyvidon in einem Mischer feucht granuliert. Danach wird das Granulat in einem Wirbelschichtgranulator getrocknet, bis
- 15 es eine ausreichende Restfeuchte besitzt. Die fünf Teilansätze werden vereinigt und mit 5 kg Magnesiumstearat gemischt. Die preßfertige Masse wird tablettiert. Die Tablettenkerne werden im Dragierkessel mit dem Film beschriebener Zusammensetzung überzogen.

Bei der aufgeführten Rezeptur wird die Restfeuchte auf 2,1 % eingestellt. Die Tablettierung verläuft entsprechend problemlos, d.h. eine Deckeln der hergestellten Tablettenmasse kann nicht festgestellt werden.

5

Beispiel 2:

Hydrokolloidbildner: Hydroxyethylcellulose

10 Restfeuchte: 2,0 %

<u>Bestandteile</u>	Tablette [mg]	preßfertige Masse [kg/1 Mio St.]
Kern:		
Metformin-Hydrochlorid	850,00	850,00
Hydroxyethylcellulose	70,00	70,00
Polyvidon	40,00	40,00
Magnesiumstearat	<u>5,00</u>	<u>5,00</u>
Kern gesamt:	965,00	965,00
Filmhülle:		
Methylhydroxypropylcellulose	5,00	5,00
Lactose	5,00	5,00
Ethylcellulose	10,00	10,
Macrogol	3,00	3,00
Titandioxid	<u>3,00</u>	<u>3,00</u>
Hülle gesamt:	26,00	26,00
Filmtablette gesamt:	991,00	991,00

Herstellung des Granulates und Weiterverarbeitung erfolgt analog zu Beispiel 1: die Tablettierung verläuft entsprechend problemlos.

15

Beispiel 3:

Hydrokolloidbildner: Natriumcarboxymethylcellulose

Restfeuchte: 2,1 %

5

<u>Bestandteile</u>	Tablette [mg]	preßfertige Masse [kg/1 Mio St]
Kern:		
Metformin-Hydrochlorid	850,00	850,00
Natriumcarboxymethylcellulose	80,00	80,00
Polyvidon	35,00	35,00
Magnesiumstearat	<u>5,00</u>	<u>5,00</u>
Kern gesamt:	970,00	970,00
Filmhülle:		
Methylhydroxypropylcellulose	5,00	5,00
Ethylcellulose	10,00	10,00
Macrogol	4,00	4,00
Titandioxid	<u>3,00</u>	<u>3,00</u>
Hülle gesamt:	22,00	22,00
Filmtablette gesamt:	992,00	992,00

Herstellung des Granulats und Weiterverarbeitung erfolgt analog Beispiel 1; die Tablet-
tierung verläuft entsprechend problemlos.

Beispiel 4:

Hydrokolloidbildner: Polyacrylsäure

Restfeuchte: 2,8 %

5

Bestandteile

Tablette	preßfertige
[mg]	Masse
	[kg/1 Mio St]

Kern:

Metformin-Hydrochlorid	850,00	850,00
Polyacrylsäure	60,00	60,00
Methylhydroxypropylcellulose	30,00	30,00
Magnesiumstearat	<u>5,00</u>	<u>5,00</u>
Kern gesamt:	945,00	945,00

Filmhülle:

Methylhydroxypropylcellulose	10,00	10,00
Ethylcellulose	10,00	10,00
Macrogol	3,00	3,00
Titandioxid	<u>3,00</u>	<u>3,00</u>
Hülle gesamt:	26,00	26,00

Filmtablette gesamt:	971,00	971,00
----------------------	--------	--------

Herstellung und Weiterverarbeitung des Granulats erfolgt analog zu Beispiel 1.

Abweichend dient hier Methylhydroxypropylcellulose als Bindemittel. Die Tablettierung erfolgt problemlos.

Beispiel 5:

Hydrokolloidbildner: Hydroxypropylcellulose

Restfeuchte: 1.95 %

5

<u>Bestandteile</u>	Tablette [mg]	preßfertige Masse [kg/1 Mio St]
Kern:		
Metformin-Hydrochlorid	850,00	850,00
Hydroxypropylcellulose	60,00	60,00
Polyvidon	40,00	40,00
Magnesiumstearat	<u>5,00</u>	<u>5,00</u>
Kern gesamt:	955,00	955,00
Filmhülle:		
Poly(ethylacrylat-methylmethacrylat)- Dispersion 30%	6,00*	6,00*
Talk	1,20	1,20
Antischaummittel	<u>0,07</u>	<u>0,07</u>
Hülle gesamt:	7,27	7,27
Filmtablette gesamt:	962,270	962,270

*Mengenangabe bezogen auf die Trockensubstanz

Herstellung und Weiterverarbeitung des Granulats erfolgt analog zu Beispiel 1.

- 10 Abweichend wird hier der Hydrokolloidbildner Hydroxypropylcellulose nicht mit-
granuliert sondern dem fertigen Granulat trocken zugemischt.

Beispiel 6:

Hydrokolloidbildner: Methylhydroxypropylcellulose

Restfeuchte: 2,0 %

5

Im folgenden Beispiel wird auf die Verwendung eines zusätzlichen Bindemittels ganz verzichtet, die eingesetzte Methylhydroxypropylcellulose übernimmt gleichzeitig die Funktion von Binde- und Retardierungsmittel.

<u>Bestandteile</u>	Tablette [mg]	preßfertige Masse [kg/1 Mio St.]
Kern:		
Metformin-Hydrochlorid	850,00	850,00
Methylhydroxypropylcellulose	100,00	100,00
Magnesiumstearat	<u>5,00</u>	<u>5,00</u>
Kern gesamt:	955,00	955,00
Filmhülle:		
Methylhydroxypropylcellulose	20,00	20,00
Ethylcellulose	12,00	12,00
Macrogol	4,00	4,00
Titandioxid	<u>4,00</u>	<u>4,00</u>
Hülle gesamt:	40,00	40,00
Filmtablette gesamt:	995,00	995,00

10

Herstellung:

Die Herstellung des Granulats erfolgt in 5 Teilansätzen. Für jeden der fünf Teilansätze werden 170 kg des Wirkstoffs Metformin-Hydrochlorid mit 18 kg Methylhydroxypropylcellulose im Wirbelschichtgranulierer vorgelegt. 2 kg Methylhydroxypropylcellulose werden in 50 l Wasser gelöst. Die trockene Mischung wird mit der Bindemittel-

15
lösung im Wirbelschichtgranulierer granuliert und anschließend getrocknet. Die fünf Teilansätze werden vereinigt und mit 5 kg Magnesiumstearat gemischt. Diese preßfertige Masse wird tablettiert. Auf die Tablettenkerne wird im Dragierkessel der Film beschriebener Zusammensetzung aufgetragen.

Beispiel 7

Hydrokolloidbildner: Methylhydroxypropylcellulose

Restfeuchte: 0,49 %

5

Bei der untenstehenden Rezeptur wurde eine Feuchte von 0,49 % erhalten. Aufgrund des zu hohen Verlustes durch Deckeln mußte die Tablettierung abgebrochen werden.

<u>Bestandteile</u>	Tablette [mg]
Kern:	
Metformin-Hydrochlorid	850,00
Methylhydroxypropylcellulose	40,00
Polyvidon	38,00
Magnesiumstearat	<u>5,00</u>
Kern gesamt:	953,00
Filmhülle:	
Methylhydroxypropylcellulose	20,00
Ethylcellulose	12,00
Macrogol	4,00
Titandioxid	<u>4,00</u>
Hülle gesamt:	40,00
Filmtablette gesamt:	993,00

Beispiel 8

Hydrokolloidbildner: Gelatine

Restfeuchte: 0,48 %

5

Bei der untenstehenden Rezeptur wurde eine Feuchte von 0,48 % erhalten. Aufgrund des zu hohen Verlustes durch Deckeln mußte die Tablettierung abgebrochen werden.

Bestandteile	[mg]
Kern:	
Metformin-Hydrochlorid	850,00
Lactose	70,00
Gelatine	40,00
Siliciumdioxid, hochdispers	2,00
Magnesiumstearat	<u>2,50</u>
Kern gesamt:	964,50
Filmhülle:	
Methylhydroxypropylcellulose	10,00
Ethylcellulose	9,00
Diethylphthalat	3,00
Titandioxid	<u>3,00</u>
Hülle gesamt:	25,00
Filmtablette gesamt	989,5

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend Metformin als Wirkstoff und einen Hydrokolloidbildner als Retardierungsmittel sowie gegebenenfalls pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe, wobei die Restfeuchte in der pharmazeutischen Zusammensetzung 0,5 - 3 Gew.-% beträgt.
2. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoffgehalt von Metformin mindestens 70 % beträgt.
3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Menge des Hydrokolloidbildners 4 - 15 Gew.-% beträgt.
4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 - 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Hydrokolloidbildner ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Cellulosederivaten, Dextrinen, Stärken, Polymeren auf Kohlenhydratbasis, natürliche Gummen, Xanthan, Alginate, Gelatine, Polyacrylsäure, Polyvinylalkohol und Polyvinylpyrrolidon.
5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Hydrokolloidbildner ein Cellulosederivat ist, insbesondere eine Alkyl- oder Hydroxyalkylcellulose.
6. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Hydrokolloidbildner ausgewählt ist aus Methylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Methylhydroxyethylcellulose, Methylhydroxypropylcellulose oder Natriumcarboxymethylcellulose.
7. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 - 6 enthaltend 3 - 5 Gew.% Bindemittel, bis zu 2 Gew.% Fließregulierungsmittel und bis zu 2 Gew.% Schmiermittel.
8. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 - 6 zur Herstellung von komprimierten festen pharmazeutischen Darreichungsformen, insbesondere Tabletten oder Komprimaten zur Abfüllung in Kapseln.
9. Pharmazeutische Darreichungsform in Form von Tabletten oder Komprimaten zur Abfüllung in Kapseln enthaltend Metformin als Wirkstoff und einen Hydro-

kolloidbildner als Retardierungsmittel mit einer Restfeuchte von 0,5 - 3 Gew.-% bezogen auf das Gewicht des Tablettenkerns oder der Kapselfüllmasse.

10. Pharmazeutische Darreichungsform nach Anspruch 9 in Form einer Tablette mit einem Endgewicht unter 1300 mg.
- 5 11. Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen enthaltend Metformin als Wirkstoff und einen Hydrokolloidbildner als Retardierungsmittel sowie gegebenenfalls weitere pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe, dadurch gekennzeichnet, daß man den Wirkstoff und das Retardierungsmittel oder ein Teil davon mit einem wäßrigen, gegebenenfalls bindemittelhaltigen Lösungsmittel granuliert, 10 gegebenenfalls den anderen Teil des Retardierungsmittels oder andere pharmazeutisch übliche Hilfsmittel dem Granulat zumischt, und anschließend das Granulat bis zu einer Restfeuchte von 0,5 - 3 Gew.% trocknet.
12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß das Granulat zu Tabletten verpreßt wird, die anschließend gegebenenfalls mit einer Filmhülle über- 15 zogen werden.
13. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß das Granulat kompaktiert wird und in Kapseln abgefüllt wird.
14. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß als Hydrokolloidbildner Methylhydroxypropylcellulose eingesetzt wird.
- 20 15. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß man zur Herstellung des Granulats bis zu 2 Gew.-% Fließregulierungsmittel, bis zu 2 Gew.-% Schmiermittel und bis zu 5 Gew.-% Bindemittel einsetzt, bezogen auf die fertige pharmazeutische Zusammensetzung.
- 25 16. Verwendung von pharmazeutischen Zusammensetzungen nach einem der Ansprüche 1 - 8 zur Herstellung von komprimierten pharmazeutischen Darreichungsformen, insbesondere von Tabletten oder Komprimaten zur Abfüllung in Kapseln.
17. Verfahren zur Herstellung eines leicht komprimierbaren pharmazeutischen Granulates enthaltend Metformin als Wirkstoff und einen Hydrokolloidbildner als 30 Retardierungsmittel, dadurch gekennzeichnet, daß das Granulat vor der Komprimierung auf eine Restfeuchte von 0,5 - 3 Gew.-% getrocknet wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.
PCT/EP 95/03610A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K31/155 A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP,A,0 283 369 (LIPHA, LYONNAISE INDUSTRIELLE PHARMACEUTIQUE, FR) 21 September 1988 see claims see examples I, III	1-4, 8-10
A	US,A,3 621 097 (J.F. SCOTT) 16 November 1971 see claims 1-3 see examples 1, 2, 4	1-4, 8, 11

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- * "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- * "E" earlier document but published on or after the international filing date
- * "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- * "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- * "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

* "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

* "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

* "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

* "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 December 1995

Date of mailing of the international search report

04.01.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarponi, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 95/03610

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-283369	21-09-88	FR-A- 2611500	09-09-88
		AU-B- 610134	16-05-91
		AU-B- 1272788	08-09-88
		CA-A- 1328606	19-04-94
		DE-D- 3886075	20-01-94
		DE-T- 3886075	14-04-94
		DK-B- 169713	23-01-95
		JP-A- 63230628	27-09-88
		ZA-A- 8801540	26-08-88

US-A-3621097	16-11-71	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 95/03610

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K31/155 A61K9/20

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP,A,0 283 369 (LIPHA,LYONNAISE INDUSTRIELLE PHARMACEUTIQUE,FR) 21.September 1988 siehe Ansprüche siehe Beispiele I,III ---	1-4,8-10
A	US,A,3 621 097 (J.F.SCOTT) 16.November 1971 siehe Ansprüche 1-3 siehe Beispiele 1,2,4 -----	1-4,8,11

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

* "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

* "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

* "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

* "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

* "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

* "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

* "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

* "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

* "a" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

15.Dezember 1995

Abendedatum des internationalen Recherchenberichts

04.01.96

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Scarponi, U

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT I

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 95/03610

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-283369	21-09-88	FR-A- 2611500	09-09-88
		AU-B- 610134	16-05-91
		AU-B- 1272788	08-09-88
		CA-A- 1328606	19-04-94
		DE-D- 3886075	20-01-94
		DE-T- 3886075	14-04-94
		DK-B- 169713	23-01-95
		JP-A- 63230628	27-09-88
		ZA-A- 8801540	26-08-88

US-A-3621097	16-11-71	KEINE	

THIS PAGE BLANK (USPTO)